Abdruck aus dem
Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.
Herausgegeben von Prof. Dr. E. Ziegler in Freiburg i. B.
Redigirt von Prof. Dr. C. v. Kahlden in Freiburg i. B.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.
V. Band. 1894.

Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms.

Von Prof. Dr. **Ribbert** in Zürich.

Mit 2 Abbildungen.

In einer Abhandlung „Beiträge zur Histogenese des Carcinoms“[1]) habe ich über die folgenden bei Untersuchung von beginnenden Hautkrebsen gewonnenen Ergebnisse berichtet, die in mehr als einer Hinsicht von den jetzt gebräuchlichen Vorstellungen abweichen. Die Entwicklung des Carcinoms wird durch lebhafte Proliferationsprocesse des Bindegewebes, durch Bildung einer subepithelialen Schicht „zelliger Infiltration“ eingeleitet. Dadurch wird das Epithel in die Höhe gehoben, die Papillen und damit auch die epithelialen Zapfen resp. Leisten werden verlängert, aber nach oben und zunächst nicht unter das normale Niveau. Dann erst erfolgt die Bildung des Carcinoms und zwar so, dass durch Vor-

1) Virchow's Archiv, Bd. 135, p. 433.

dringen der Bindegewebselemente in die Epidermiszapfen Epithelzellen aus ihrem Zusammenhange getrennt und so in die zellig infiltrirte Bindesubstanz verlagert, metastasirt werden. Vermehren sie sich hier, so können sie nicht mehr gegen die Oberfläche der Haut aufrücken, sondern schieben sich zwischen die Bestandtheile des Bindegewebes vor, bilden Haufen, Alveolen, Stränge etc. Damit ist das Carcinom gegeben.

Auf Grund dieser Histogenese würde also die Frage nach der Aetiologie des Carcinoms zusammenfallen mit der Frage nach der Ursache der subepithelialen Proliferation, wobei nur zu beachten ist, dass durchaus nicht jede unter dem Epithel ablaufende Wucherung zur Entstehung eines Carcinoms führen muss. Unter diesen Umständen braucht aber die Aetiologie des Krebses keine einheitliche zu sein. Vielmehr dürften sehr verschiedenartige Schädlichkeiten, welche, wie die für die Carcinomgenese gewöhnlich in Anspruch genommenen chronisch reizenden Einflüsse, zu langdauernden proliferativen Processen im Bindegewebe führen können, in Betracht kommen. Dahin gehört u. A. die Tuberculose, oder, da wir zunächst von der Haut reden, der Lupus. Wir wissen, dass auf lupöser Basis nicht so ganz selten Carcinome entstehen. Nun habe ich aber in einer grösseren Reihe von Fällen gefunden[1]), dass, wie auch schon Koester angegeben hatte, auch ausserhalb des Lupus tuberculöse Processe im Bindegewebe der Carcinome sich finden und habe es daraufhin für wahrscheinlich erklärt, dass die Tuberculose auch abgesehen von Lupuskrebs in manchen Fällen die Grundlage für die Entstehung des Carcinoms abgeben kann.

Wenn nun nach diesen Vorstellungen subepitheliale bindegewebige Wucherungsvorgänge für die Genese des Carcinoms obenan stehen, so will ich doch hervorzuheben nicht unterlassen, dass meiner Meinung nach auch andere Momente, welche eine Verlagerung von Epithelien in das Bindegewebe, wie überhaupt eine Trennung derselben aus ihrem normalen Verbande ohne Unterbrechung der Ernährung veranlassen, ebenfalls zur Entstehung eines Krebses führen können.

Es ist mir nun möglich gewesen, einige neue Beispiele für meine Darstellung von der Histogenese des Carcinoms zu gewinnen. Die inzwischen untersuchten Tumoren sind solche der Unterlippe, der Zunge, des Orificium externum uteri und des Magens. Unter ihnen wird besonders die letztere Geschwulst als das erste von mir studirte Carcinom einer Schleimhaut unser Interesse erwecken müssen, während die übrigen auf Oberflächen mit Plattenepithel entstanden, aber durchaus geeignet waren, meine ersten Ausführungen zu ergänzen.

1) Beginnendes Carcinom der Unterlippe.

Der von Herrn Collegen Krönlein exstirpirte Tumor stammt von einem 51-jährigen Manne. Er bildete eine ca. 12 mm im Durchmesser haltende, flache, auf der Oberfläche unebene Erhebung des Lippenrandes und war scharf gegen die angrenzende normale Epithelfläche abgesetzt. Ein senkrechter Durchschnitt lehrte, dass die Neubildung völlig über dem Niveau der angrenzenden Haut, mit ihrem unteren Rande aber in

1) Münchener medic. Wochenschrift, 1894.

gleicher Höhe mit derselben lag. Das unter ihr befindliche Gewebe liess keine Abweichung von der Norm hervortreten. Die Dicke der am Rande rasch abfallenden, im Uebrigen gleichmässig hohen Prominenz betrug ca. $3^1/_2$ mm.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt, dass die Neubildung sich mit ihrer unteren Grenze in der Höhe des anstossenden normalen Epithels befindet, im Uebrigen aber über dieses Niveau emporgewachsen ist. Es liegen also die gleichen Verhältnisse vor, wie ich sie in meiner ersten Mittheilung für beginnende Hautkrebse beschrieben habe. Die Erhebung ist papillär gebaut. Das Epithel springt in zackigen Zotten vor und ist mit einer die Unebenheiten zum Theil ausgleichenden Hornschicht bedeckt. Zu den Zotten gehören schmale, oft verzweigte bindegewebige Papillen, zwischen denen sich das Epithel in zahlreichen, vielfach anastomosirenden, vielgestaltigen Zapfen nach abwärts senkt. Diese sind bald nur kurz, bald länger, bald erreichen sie nahezu die normale Cutis. Die Papillen wie der bindegewebige Grundstock der Neubildung überhaupt sind dicht zellig infiltrirt. Die Zellvermehrung aber schneidet unten gegen die Cutis in einer etwas unregelmässigen Linie so scharf ab, dass sie nur um die weiter in die Tiefe zu verfolgenden Gefässe in schmalen Zügen sich fortsetzt. In dem zellreichen Bindegewebe zwischen den Papillen liegen noch einige scheinbar oder wirklich isolirte Epithelinseln.

So finden wir also in voller Uebereinstimmung mit den früheren Befunden, dass der vorliegende beginnende Krebs nicht von vornherein durch ein Vordringen des Epithels in die Tiefe charakteristisch ist, sondern dass das Wachsthum zunächst nach aufwärts erfolgt und offenbar durch die lebhaften Vermehrungsvorgänge im Bindegewebe zu Stande kommt, während die Epithelzapfen durch die empordringenden Papillen nur eine gleichsam mechanische Verlängerung nach oben erfahren, dabei aber natürlich eine Zellvermehrung zeigen müssen, so weit es die einfache Massenzunahme des Epithels mit sich bringt.

Die Untersuchung mit stärkeren Linsen lehrt nun in der Hauptsachs ebenfalls eine Uebereinstimmung mit meinen früheren Schilderungen, dae gleiche Aussehen der „zelligen Infiltration", dieselbe Neubildung zartwandiger Gefässe, dieselbe Beziehung von Bindegewebe und Epithel. Was insbesondere den letzteren Punkt angeht, so findet sich das damals ausführlicher beschriebene und illustrirte Vordringen der bindegewebigen Zellen in das Epithel zahlreicher Zapfen und die dadurch zu Stande kommende Isolirung von Epithelzellen, welche an manchen Stellen völlig getrennt aus ihrem normalen Zusammenhang mitten zwischen den Bindegewebszellen liegen. An einer Stelle sah ich auch eine homogene Degeneration solcher abgesprengten Zellen. Es ist selbstverständlich, dass durch diese Verhältnisse die für gewöhnlich scharfe Grenze von Epithel und Bindegewebe verwischt wird, so dass sich schon bei schwacher Vergrösserung manche Epithelzapfen in die zellige Umgebung zu verlieren scheinen. Zu einer lebhafteren Tiefenwucherung der abgesprengten Zellen ist es in den vorliegenden Präparaten noch nicht gekommen.

In dem Epithel finden sich nur äusserst spärliche Kerntheilungsvorgänge und pseudoparasitäre Einschlüsse.

2) Ein beginnendes und ein wenig vorgeschrittenes Carcinom des Orificium externum uteri.

Von Herrn Collegen Wyder erhielt ich zur Diagnose eine Muttermundslippe, auf der eine ca. $1^1/_2$ cm im Durchmesser haltende, aber unregelmässig begrenzte Stelle leicht prominirte. Während ringsherum die Schleimhaut völlig glatt erschien, war der vorspringende Abschnitt uneben, fein papillär. Unter dem Mikroskop fand sich an senkrechten Schnitten im grössten Theile der Prominenz nichts weiter als eine Dickenzunahme des Epithels, eine Erhöhung der breiten Papillen, eine Verlängerung der epithelialen Zapfen und eine zellige Infiltration der oberen Cutisschichten. An einzelnen Stellen aber veränderte sich das Bild im Sinne meiner Ausführungen. Die Zellvermehrung des Bindegewebes erreicht eine grössere Ausdehnung und Dichtigkeit, die Grenze gegen manche Epithelleiste wurde undeutlich. Hier constatirte ich dann das gleiche Vordringen der Bindegewebszellen in das Epithel und die beschriebene Isolirung vieler Zellen des letzteren. Ich stellte daher die Diagnose auf beginnendes Carcinom, obgleich eine alveoläre Anordnung noch nirgendwo hervortrat.

Als eine weitere Entwicklung dieser Verhältnisse betrachte ich den Befund bei einem zweiten, ganz flachen, wenig vorgeschrittenen, aber unzweifelhaften Carcinom an der gleichen Stelle. Das Vordringen des Epithels in die Tiefe des zellig infiltrirten Cervixgewebes, der vielfach gut erkennbare alveoläre Bau liessen einen Zweifel an der Natur des Processes nicht aufkommen. Der grösste Theil der Neubildung aber, insbesondere die Randpartieen boten unter dem Mikroskop ein wenig deut- liches Bild. Das beruhte darauf, dass hier das Epithel in einer Weise in das zellreiche Bindegewebe vorgedrungen war, wie wir es sonst bei Carcinomen nicht zu sehen gewohnt sind. Die Epithelzellen lagen vielfach einzeln oder in kleinen Gruppen, in schmalen Zügen und Strängen eine hinter der anderen zwischen die Bindegewebszellen eingestreut un wo sie grössere Haufen bildeten, war meist die alveoläre Abgrenzun undeutlich, die Bindegewebszellen durchsetzten die alveolären Zellgruppe an deren Rand vor Allem die beiden Zellarten zwischen einander ge schoben erscheinen. Nur hier und da fanden sich in diesen Bezirke gut ausgeprägte, scharf begrenzte Alveolen. Somit haben wir hier di selbe Erscheinung, die ich als typisch für das erste Vordringen de Epithels angegeben habe. Die isolirten, sich vermehrenden Epithelzelle schieben sich einzeln und reihenweise in die Spalten des zellig infiltrirt Bindegewebes vor. Das Bild ändert sich aber bald, indem durch un schriebene Wucherung und Einwachsen in grössere Lymphgefässe Zellhauf und breitere Zellstränge entstehen. Jene charakteristischen Anfangsbild sind also nur bei wenig ausgedehnten jungen Carcinomen anzutreffen.

Demgemäss erhob ich aber den gleichen Befund bei einem klein Zungencarcinom von ca. 8 mm Flächendurchmesser und 2 mm Tie Dasselbe war ulcerirt und sein Grund lag ca. $1—1^1/_2$ mm unter de Niveau der Zungenoberfläche. Hier war in der ganzen Ausdehnung d Tumors fast nirgends eine deutlich alveoläre, sondern fast überall d eben erörterte Structur durch Ineinanderschieben von Epithel und zell infiltrirtem Bindegewebe vorhanden.

3) Ein beginnendes Magencarcinom.

Von ganz besonderem Interesse musste natürlich die Untersuchung beginnender Schleimhautcarcinome werden, die aber viel schwerer zu bekommen sind, als die Krebse äusserer Flächen. Bei Abfassung meiner ersten Mittheilung stand mir ein derartiger Tumor nicht zu Gebote, aber ich betonte, dass auch bei allen anderen Carcinomen eine ähnliche Histogenese möglich sein werde, wie bei denen der Haut. Inzwischen habe ich nun bei der Section eines älteren Mannes einen beginnenden Magenkrebs gewonnen, der ganz den Vorstellungen entspricht, die ich mir über die Genese derartiger Schleimhautgeschwülste gebildet hatte.

Die Geschwulst stellt sich dar als eine flache beetartige, rundliche, ca. $1^1/_2$ cm im Durchmesser haltende Erhebung der Schleimhaut, etwa 4 cm vom Pylorus entfernt. Nahe der Mitte der Prominenz, also leicht excentrisch gelegen, findet sich ein kleiner, oberflächlicher Defect. Die Neubildung geht an ihrem Rande ohne scharfe Grenze in die normale angrenzende Schleimhaut über. Ein senkrecht durch den Tumor geführter Schnitt liess erkennen, dass die Erhebung die Schleimhaut betraf, dass sie von etwas festerer als normaler Consistenz war und dass ihre Grenze gegen die Submucosa etwas verwischt erschien. Im Uebrigen konnte man bei blossem Auge eine bestimmte Diagnose nicht stellen, so dass nur von der histologischen Untersuchung weiterer Aufschluss zu erwarten war, die denn auch, am gehärteten und gefärbten Präparat vorgenommen, unzweifelhaft die Charaktere eines beginnenden Carcinoms ergab.

Betrachten wir die Schnitte makroskopisch, so sehen wir, dass in der Mitte des Tumors die Schleimhaut an Dicke die normale Höhe um etwa das Dreifache übertrifft und nach beiden Seiten gleichmässig und allmählich abfällt, um in die angrenzende unveränderte Mucosa überzugehen. Bei freiem Auge nimmt man, abgesehen von den Volumverhältnissen, keine weiteren Unterschiede wahr, nur fällt in manchen Schnitten auf, dass das Gewebe der Neubildung mit einigen, ziemlich gerade von oben nach unten verlaufenden, theils nur wenig eindringenden, theils die ganze Dicke durchsetzenden Spalten resp. Einrissen versehen ist.

Die schwache Vergrösserung lehrt nun Folgendes. Die an die Erhebung angrenzende Schleimhaut zeigt deutlich die normale Structur. In dem verdickten Theile ist das nicht mehr der Fall (Fig. 1). Die Abweichungen sind freilich sehr verschieden weitgehend. In einzelnen Abschnitten finden sich, von der Oberfläche bis zur Muscularis mucosae reichend, gut ausgebildete, aber verschmälerte Drüsenschläuche, zwischen denen das Bindegewebe sehr verbreitert ist. Die übrigen Theile der Neubildung sind zwar auch vorwiegend aus Epithel zusammengesetzt, aber es bildet hier kein typisches Gewebe. In den geringeren Graden der Veränderung erscheinen die Drüsen comprimirt, verkleinert, in anderen Fällen verschoben, unregelmässig conturirt. Am meisten aber fällt auf, *dass sie in manchen, und zwar besonders in den der Submucosa nahe gelegenen Abschnitten wie zerrissen, in einzelne Theile zerlegt aussehen.* So bemerkt man einzelne und in kleinen Gruppen zusammenliegende, oder zahlreichere, noch in Reihen geordnete Cylinderepithelien, die in die bindegewebige Stützsubstanz eingebettet sind. Auch halbmondförmig aneinandergereihte Epithel-

zellen sieht man und an der Concavität einer solchen Gruppe kann dann noch die Andeutung eines Lumens sichtbar sein, welches an anderen Stellen bei Vertiefung der halbmondförmigen Grube durch seitliche weitere Anlagerung von Epithelien deutlicher wird. So finden sich dann Uebergänge zu erhaltenen Drüsen.

Die Stützsubstanz für die epithelialen Elemente liefert überall ein kernreiches, zellig infiltrirtes Bindegewebe, welches gegen die Norm erheblich, meist auf das Mehrfache verbreitert erscheint. Die Infiltration mit Rundzellen hat vielfach zur Bildung lymphoider Knötchen geführt, die entweder auf der Muscularis mucosae als rundliche oder unregelmässig kegelförmig nach aufwärts dringende Complexe liegen oder sich in den höheren Schichten der Neubildung befinden (Fig. 1). Sie sind meist nicht ganz scharf begrenzt, sondern ihr Zellreichthum geht in die Infiltration der Umgebung über. Es ist kein Zweifel, dass wir in diesen Knötchen die erheblich vergrösserten, normalen lymphatischen Follikel vor uns haben, so dass also auch hier die Bemerkung zutrifft, die ich bei den Hautcarcinomen anführte, dass nämlich fleckige zellige Infiltration meist nichts anderes darstellt, als eine Zunahme in der Norm bereits vorhandener, wenn auch oft nur sehr wenig ausgebildeter und schwer nachweisbarer Herdchen lymphatischen Gewebes.



Fig. 1. Abschnitt aus einem beginnenden Carcinom des Magens. Verdickung de[r] Schleimhaut auf das Dreifache. Die obersten Schichten sind nekrotisch. In der linke[n] Hälfte der Zeichnung unregelmässige Zerlegung der Drüsen in zellig infiltrirtem Bindegewebe Unterhalb der Muscularis mucosae ein Streifen zelliger Infiltration, in welchem Gruppen vo[n] Epithelzellen liegen. Rechts zellige Infiltration zwischen theilweise noch erhaltenen Drüsen

Die bisher besprochene Zusammensetzung erfährt nun dadurch ein[e] kleine Unterbrechung, dass von der Muscularis mucosae Septa senkrech[t] nach aufwärts gehen, welche beträchtlich breiter als normal, aber auc[h] aus Bindegewebe und glatten Muskelfasern zusammengesetzt sind un[d] das neugebildete Gewebe in eine Anzahl von Abtheilungen zerlegen. De[n] Septen folgend reisst die Geschwulst beim Schneiden an manchen Stelle[n] ein und so entstehen die oben erwähnten makroskopisch sichtbaren Spalte[n] (Fig. 1). An der Basis der Septa oder in ihrem Verlauf eingebettet finde[n] sich die erwähnten Knötchen zelliger Infiltration.

Die Prüfung aller dieser Verhältnisse bei starker Vergrösserung ve[r]schafft uns nun keine wesentlich neuen Aufschlüsse. Nur lässt sich di[e]

beschriebene unregelmässige Anordnung des Cylinderepithels, die Einlagerung der Zellreihen, Zellhaufen, kleineren Gruppen und einzelnen Epithelien in die zellig infiltrirte Grundsubstanz deutlicher erkennen. Die isolirt liegenden Zellen sieht man zuweilen in einer Weise hinter einander folgen, dass man schliessen muss, normale Epithelreihen seien in die einzelnen Bestandtheile aufgelöst worden.

Bis jetzt haben wir nun keine Structurverhältnisse erwähnt, die als carcinomatöse gedeutet werden müssten. Alle geschilderten Erscheinungen finden sich oberhalb der Muscularis mucosae und bedingen lediglich eine Verdickung der Schleimhaut. Ich lege aber besonderen Wert darauf, dass die besprochene unregelmässige Anordnung des Epithels sich nicht unterhalb der etwa in die Höhe gerückten Drüsenschicht, zwischen ihr und der Muscularis befindet, sondern dass sie, wie die Uebergänge zum Normalen lehren, sich aus der ganzen Dicke der Schleimhaut heraus entwickelt hat und auch in den obersten Lagen nachweisbar sein kann. Das ist natürlich bei der erheblichen Höhenzunahme der Mucosa nur möglich, wenn die Veränderung mit einer Wucherung der epithelialen und bindegewebigen Theile einhergeht oder sich daran anschliesst.

Wir müssen nunmehr die Thatsachen anführen, welche den carcinomatösen Charakter der Neubildung beweisen. Sie sind darin gegeben, dass an zahlreichen Stellen die Muscularis mucosae durchbrochen wird und das Epithel in die Submucosa gelangt. In jedem durch die ganze Breite des Tumors hindurchgehenden Schnitt beobachtet man die Erscheinung an zwei, drei oder vier Stellen, und zwar kann man entweder das über der Muscularis gelegene Gewebe direct durch sie nach abwärts sich fortsetzen sehen (Fig. 1 und 2) oder das Messer hat den Zusammenhang nicht getroffen und zwischen die beiderseitigen epithelhaltigen Stellen schiebt sich die an solchen Schnitten unveränderte oder leicht zellig durchsetzte Muscularis ein. So bemerkt man unter der letzteren, aber breit und dicht an sie angrenzend, in der Mitte vieler Präparate einen horizontal lie-



Fig. 2. Andere Stelle desselben Carcinoms bei starker Vergrösserung. *a* Mucosa mit Zerlegung der Drüsen. *b* Muscularis mucosae, die von zelliger Infiltration und Epithel durchbrochen wird. *c* Submucöse Zellinfiltration mit Gruppen von Epithelzellen.

genden, länglich ovalen, unregelmässigen Herd, der an Umfang etwa dem vierten Theil eines Leberacinus entspricht, aus dicht zellig infiltrirtem Gewebe besteht und in dieses eingelagert viele Gruppen von Epithel enthält, die entweder keine typische Anordnung zeigen und aus zahlreichen oder wenigen Zellen zusammengesetzt sind, oder deutlich drüsigen Bau besitzen, aber dabei nicht regelmässig schlauchförmig, sondern ungleichmässig buchtig geformt erscheinen. Dieser bindegewebig-epitheliale Herd setzt sich nach aussen ziemlich scharf ab, jedoch ist das umgebende Gewebe auch noch etwas zellig infiltrirt. Es hat offenbar auch die Bedeutung eines vergrösserten lymphatischen Knötchens.

Andere Bilder sind in der Fig. 1 bei schwacher und Fig. 2 bei starker Vergrösserung dargestellt. Das oben genauer beschriebene, mit den unregelmässigen Epitheleinlagerungen versehene Gewebe durchbricht in beiden, verschiedenen Schnitten entsprechenden Figuren an einer Stelle die Muscularis mucosae und setzt sich fort in einen unter der letzteren befindlichen, ihr dicht anliegenden, nach beiden Seiten eine Strecke weit hinziehenden Streifen, der ausserordentlich dicht zellig infiltrirt ist und im Bereich der Durchbruchstelle und unterhalb derselben viele Epithelhaufen in der gleichen Anordnung wie oberhalb enthält, während seitlich nur noch vereinzelte Gruppen zu finden sind. Eine typische Anordnung des Epithels fehlt hier noch überall oder ist nur angedeutet.

Die unter die Muscularis mucosae vordringende Wucherung geht nun an keiner Stelle tiefer als bis etwa zur Mitte der Mucosa, sie hat nirgendwo die eigentliche Muscularis erreicht. Demgemäss ist auch die Gesammtmasse des unter der Schleimhautmuskelschicht gelegenen epithelhaltigen Gewebes verhältnissmässig gering gegenüber dem weit umfangreicheren verdickten Abschnitte der Schleimhaut. Aber der Befund reicht völlig aus, um den carcinomatösen Charakter der Neubildung sicherzustellen.

Wie sollen wir uns nun die Entstehung des gesammten Processes deuten? Sicherlich ist das erste die Verdickung der Schleimhaut, an welcher die Drüsen und das Bindegewebe betheiligt sind. Bei den Carcinomen der Haut habe ich zu begründen versucht, dass dem Bindegewebe anfänglich der Hauptantheil zukommt, dass die Verlängerung der Epithelleisten zunächst kein Abwärtswachsen bedeutet, sondern dadurch zu Stande kommt, dass die wuchernde Bindesubstanz das Epithel nach aufwärts drängt und die Papillen verlängert. Eine ähnliche Vorstellung können wir uns auch hier machen. Wir fanden, dass, abgesehen von den Stellen, an denen das carcinomatöse Tiefenwachsthum hervortritt, das Epithel vorerst nirgendwo die ihm normal zukommende untere Grenze überschritten hat, dagegen nach aufwärts gewachsen ist und so im Verein mit dem entzündlich zellig infiltrirten Bindegewebe die Prominenz der Neubildung bedingt hat. Es ist sehr wohl denkbar, dass auch hier die bindegewebige Proliferation den Anfang machte, das Oberflächenepithel in die Höhe hob nnd so auch die Drüsen durch Zug nach oben verlängerte, womit natürlich eine Epithelwucherung einhergehen musste. Für die ferneren Vorgänge würde es aber auch nichts verschlagen, wenn man sich vorstellen wollte, dass die Drüsenwucherung nicht lediglich die Folge der Bindegewebsvermehrung, sondern eine gleichzeitig aus denselben Ursachen wie diese hervorgehende Erscheinung sei.

An diese primäre Schleimhautverdickung schloss sich nun diejenige Veränderung an, die ich als die wichtigste für die Genese des Krebses ansehe, nämlich die unregelmässige Zerlegung der Drüsen in grössere und kleinere Theile, in Gruppen von Epithelien, die so aus ihrem natürlichen Zusammenhange getrennt, für sich in das Bindegewebe gelangten, in dasselbe metastasirt wurden. Ich halte es für nothwendig, hier nochmals zu betonen, dass die Unregelmässigkeiten des Epithels oberhalb der Muscularis nicht bereits der Ausdruck einer carcinomatösen Tiefenwucherung sind, die etwa von den durch Bindegewebswucherung in die Höhe gedrängten Drüsen ausgegangen wäre. Dagegen spricht mit voller Bestimmtheit der Umstand, dass die Zerlegung des Drüsenepithels sich nicht nur in den tieferen Schichten der verdickten Schleimhaut findet, sondern an vielen Stellen bis fast an die Oberfläche heranreicht, während daneben liegende Abschnitte bis an die Muscularis mucosae noch gut erkennbare, verlängerte, wenn auch verschmälerte und unregelmässig geformte Drüsen in zellig infiltrirter Gerüstsubstanz aufweisen (Fig. 1). Das Primäre ist also die Schleimhautverdickung und an sie schliesst sich erst die weitere Veränderung den Drüsen an. Dieser Vorgang repräsentirt nun gewiss keine active Leistung des Epithels. Man dürfte sich wenigstens schwer vorsteller können, wie denn wuchernde Drüsen dazu kommen sollten, sich in einzelne Theile zu spalten. Viel leichter dagegen ist es begreiflich, dass ganz analog den von mir bei Hautkrebsen geschilderten Befunden auch hier ein Vordringen des proliferirenden Bindegewebes zwischen die Epithelien der Drüsen statthatte und die Zerlegung derselben bewirkte. Wenn nun die so aus dem Zusammenhange getrennten Epithelzellen sich vermehren, so können sie nicht mehr, wie in normalen Drüsen, nach aufwärts rücken, sondern sie müssen sich im Bindegewebe weiter ausbreiten. Hier zeigen sie nun Neigung, den ihnen normal zukommenden Wachsthumstypus beizubehalten. Wie sie in den Carcinomen der äusseren Haut Alveolen mit centraler Verhornung bilden, so erzeugen sie in Schleimhautcarcinomen drüsenähnliche, wenn auch sehr unregelmässige Bildungen. Da hierzu aber eine gewisse Zeit erforderlich ist, so finden wir solche Gebilde nicht in den jüngsten peripheren Theilen der Geschwulst. In den etwas älteren Abschnitten dagegen können sie schon frühzeitig auftreten. So sahen wir oben, dass in einem unter der Muscularis mucosae gelegenen Herdchen unregelmässige drüsenähnliche Räume bereits vorhanden waren. Da nun die älteren Theile selbstverständlich den Schleimhautabschnitten, aus denen die Neubildung hervorging, am nächsten liegen und sehr wohl bis dicht an die etwa noch erhaltenen Theile der Drüsen heranreichen können, so sieht es so aus, als seien sie durch ein directes Tiefenwachsthum der letzteren entstanden. So erkläre ich mir den Umstand, dass es Hauser[1]) nachzuweisen gelang, dass die epithelialen Bildungen des Cylinderepithelcarcinoms unter einander und mit den Drüsen der erkrankten Schleimhaut zusammenhängen.

Dasselbe Verhältniss der drüsenähnlichen Bildungen und der jüngsten

---

1) Das Cylinderepithelialcarcinom. Jena, Fischer, 1890.

unregelmässigen epithelialen Wucherungen findet sich auch in weiter vorgeschrittenen Carcinomen. Wenn man die periphersten Theile derselben untersucht, so bemerkt man an Stellen, an denen aus der lebhaften zelligen Infiltration des Bindegewebes auf ein Fortschreiten des Processes geschlossen werden muss, dass hier die am weitesten vorgedrungenen Epithelien noch keine den Drüsen analoge Anordnung zeigen, sondern einzeln oder in kleineren und grösseren Gruppen, in kürzeren und längeren Reihen angeordnet sind.

In der Literatur findet sich bisher kein Fall von beginnendem Magencarcinom verzeichnet, welches so in den ersten Anfangsstadien der Entwicklung gewesen wäre, wie das oben beschriebene. In den beiden von O. Israel[1]) mitgetheilten Beobachtungen waren die Carcinome, wenn auch noch klein, so doch viel weiter vorgeschritten, so dass aus ihnen ein Schluss auf die bei der ersten Bildung der Tumoren vorhandenen Processe nicht mehr möglich war. Es lässt sich aber aus Israel's Darstellung nichts entnehmen, was gegen die oben besprochene Auffassung geltend gemacht werden könnte.

---

1) Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berl. klin. Wochenschr., 1890, No. 29.